Aus dem Institut für Neuropsychopharmakologie
der Freien Universität Berlin
Direktor: Professor Dr. med. Helmut Coper

Untersuchungen zum Wirkungsspektrum von 6-Hydroxytetrahydronorharman (6-OH-THN)

Inaugural-
Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Bernhard Meinke-Höllen
geb. Meinke
aus Berlin

1985

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549615_0044

Aus dem Institut für Neuropsychopharmakologie
der Freien Universität Berlin
Direktor: Professor Dr. med. Helmut Coper

Untersuchungen zum Wirkungsspektrum von 6 - Hydroxytetrahydronorharman (6 - OH - THN)

Inaugural -
D i s s e r t a t i o n
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Bernhard M e i n k e - H ö l l e n
geb. M e i n k e
aus Berlin

Referent: Priv.-Doz. Dr.H.Rommelspacher

Korreferent: Priv.-Doz. Dr. W. Kehr

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am 7. 3. 85

Inhalt

I. Einleitung Seite 1

II. Material und Methoden Seite 4

1.) Versuchstiere

2.) Versuchssubstanzen

3.) Applikation

4.) Testverfahren Seite 8

a) Letalität

b) Temperaturmessung

c) Nociception

d) Motilität

e) Katalepsie

f) Erhöhung des Serumprolactinspiegels

5.) Statistische Auswertung Seite 16

III. Ergebnisse Seite 17

a) Letalität

b) Temperaturmessung

c) Nociception

d) Motilität

e) Katalepsie

f) Erhöhung des Serumprolactinspiegels

IV. Diskussion Seite 25

V. Zusammenfassung Seite 39

VI. Abbildungen und Tabellen Seite 41

VII. Literaturverzeichnis Seite 55

I. Einleitung

Ein physiologisch vorkommendes Kondensationsprodukt zwischen Formaldehyd und Tryptamin, bzw. Serotonin ist das Tetrahydronorharman (THN) und das 6 - Hydroxytetrahydronorharman (6 - OH - THN) (Marsden und Curzon 1974, Martin et al 1972, Western und Ozburn 1949). Letzteres ist Gegenstand dieser Arbeit.

Das ß-Carbolin Tetrahydronorharman (THN, Tryptolin) wurde 1961 erstmals in vitro synthetisiert (Vejdelek et al, 1961). Der Nachweis der in vitro Bildung des THN in Thrombozyten als ein Kondensationsprodukt von Formaldehyd und Tryptamin gelang 1974 (Barchas et al, 1974). Tryptamin entsteht in vivo aus der essentiellen Aminosäure Tryptophan; der Formaldehyd entsteht enzymatisch wahrscheinlich aus der 5 - Methyltetrahydrofolsäure, evt. katalysiert durch die Methylentetrahydrofolatreductase (Pearson & Turner 1975, Ordonez, Caraballo 1975, Meller et al 1975, Rommelspacher et al 1976).

1978 wiesen Honecker und Rommelspacher das THN sowohl im Urin als auch in Thrombozyten von Ratte und Mensch nach. Offenbar ist es auch physiologischer Bestandteil des Gehirns, zumindest der Ratte.

Das pharmakologische Wirkprofil von THN wurde 1978 von Kauffmann et al sowie Pannier et al beschrieben. Danach besitzt die Substanz serotonin-agonistische Wirkungen (Motilität und Nociception). Außerdem hat die Substanz dopamin-antagonistische Wirkungen. (Reduktion von Apomorphin induzierten Leckbewegungen sowie von kontralateralen Drehbewegungen).

Nach Untersuchungen des Wirkprofils des THN lag es nahe, auch das Kondensationsprodukt von 5 - OH - Tryptamin (5 - HT = Serotonin) und Formaldehyd zu studieren, das 6 - OH- THN, das ebenfalls im menschlichen Urin sowie in Rattenhirn und Thrombozyten enthalten ist. (Rommelspacher et al 1979).

Da bisher kein spezieller Test für die Aktivierung, bzw. Hemmung serotonerger Neurone bei Mäusen existiert, diente die Meßung der Nociception, der Körpertemperatur sowie der Motilität als Hinweis auf eine serotonerge Wirkung (Lints & Harvey 1969, Harvey & Lints 1971). Die Wirksamkeit im dopaminergen System wurde mittels Meßung der Katalepsie und Prolactinausschüttung ermittelt.

Zum Vergleich wurde bei der Meßung der Motilität, Katalepsie und Prolactinausschüttung auch das 6 - Methoxytetrahydronorharman (6 - Meo - THN) geprüft.

II. Material und Methoden

1) Versuchstiere

Für die Messung der Temperatur, der Nociception, der Motilität und der Katalepsie wurden männliche Albinomäuse des Stammes NMRI aus der Tierzuchtfarm der Firma Hagemann (Bösingfeld) verwandt. Das Gewicht der Tiere lag zwischen 22 und 30 g. Die Ratten wurden in Gruppen von 10, die Mäuse in Gruppen von 25 Tieren in einem vollklimatisierten Raum bei 22°C gehalten. Standarddiät "Altromin R 10" (Fa. Altrogge, Lage-Lippe) und Leitungswasser standen ihnen ad libidum zur Verfügung. Jedes Tier wurde nur einmal verwandt.

2) Versuchssubstanzen

a) Narkosemittel: Diäthyläther pro narcosi der Firma Hoechst

b) 0,9 % NaCl in steriler Verpackung

c) 1,2,3,4 Tetrahydronorharman wurde nach der Methode von Vejdelek et al (1961) von Frau Strauß, Institut für Neuropsychopharmakologie, 1000 Berlin 19, aus Tryptamin und Glyoxylsäure hergestellt. Die Substanz wurde als Salz (THN - HCl) im Tiefkühlschrank bei -18°C aufbewahrt, für die Versuche wurden nur frisch angesetzte Lösungen verwandt.

d) 6 - OH - 1,2,3,4 Tetrahydronorharman wurde aus Serotoninoxalat und Glyoxylsäure,

e) 6 - MeO - 1,2,3,4 Tetrahydronorharman aus Methoxytryptaminhydrochlorid und Glyoxylsäure ebenfalls jeweils nach der Methode von Vejdelek von Frau Strauß, Institut für Neuropsychopharmakologie, hergestellt.

Die Identität und Reinheit der drei ß-Carboline wurde mittels der Schmelzpunktbestimmung (THN : 275°C , 6 - OH - THN: 272 - 275°C, 6 - MeO - THN : 262 - 264°C), durch Dünnschichtchromatographie in verschiedenen Fließmitteln, massenspektrometrisch sowie mittels der Elementaranalyse kontrolliert. Für die Versuche wurden nur Substanzen verwandt, die bei der Elementaranalyse eine Abweichung unter 0,05% aufwiesen.

Die einzelnen Mengen THN, 6 - OH- THN sowie 6 - MeO - THN wurden mit einer Präzisionswaage ausgewogen und die Lösungen sofort darauf frisch angesetzt. Als Lösungsmittel diente 0,9 % NaCl.

f) Als Vergleichssubstanz für die Meßung der Prolactinausschüttung diente Sulpirid (Dogmatil^{R}) der Firma Schürholz.

Die für die Prolactinmeßung benutzten Reagenzien des Radioimmunassay sind auf Seite 14 aufgelistet.

3) Applikation

Da 6 - OH - THN die Bluthirnschranke nicht vollständig überwindet (Rommelspacher 1979) wurde zur Meßung der Körpertemperatur, der Nociception, der Motilität sowie der Katalepsie die intracisternale Injektionsform gewählt.

Die Mäuse wurden dazu in einem luftdicht verschlossenen kleinen Glasgefäß mit Diäthyläther kurz narkotisiert,

anschließend wurde mit einer Hamilton-Spritze und G 26 Einmalkanülen 20 µl intracisternal injiziert. Mäuse, die nach der Injektion eine Halbseitensymptomatik zeigten, wurden vom Versuch ausgeschlossen, die Trefferquote der Injektion lag zwischen 80 und 90 %. Als Kontrollsubstanz wurde 0,9 % NaCl injiziert.

Da Diäthyläther eine chemisch inerte Substanz ist, wurden keine chem. Interaktionen zwischen Narkosemittel und Versuchssubstanz angenommen.

Der Narkoseeffekt selbst konnte durch Kontrollversuche nach Injektion von Lösungsmittel beurteilt werden.

Abb.1 Sagittalschnitt durch einen Mäuseschädel. Der Pfeil bezeichnet die Einstichstelle.

Zur Injektion wurde der Kopf der anästhesierten Maus vollständig nach vorne gebeugt, so daß die Einstichstelle (Pfeil) durch das Ligamentum nuchae sicher getroffen werden konnte.

Zur Meßung der Prolactinausschüttung nach 6 - OH - THN bei Ratten wurde die intraperitoneale Injektionsform gewählt, da ein Überwinden der Blut-Hirn-Schranke in diesem Fall nicht notwendig war.

4) Testverfahren

Letalität:

Zur Meßung der Letalität wurden 6 - OH - THN in einer Dosierung von 1 - 400 µg intracisternal injiziert, es sollten anschließend die Zahl der Tiere, die innerhalb von 24 Stunden starben gezählt und aus den Ergebnissen die LD 50 berechnet werden. Da innerhalb dieser Konzentrationen kein Tier starb, konnte keine Berechnung erfolgen. Höhere Dosen konnten nicht appliziert werden, da bei der Begrenzung auf ein Volumen von 20 µl pro Injektion die Lösungsgrenze überschritten worden wäre. Pro Gruppe wurden 5 Tiere verwandt.

Körpertemperatur:

Die Körpertemperatur wurde mit einem elektronischen Thermometer (Typ TE 3 Ellab, Kopenhagen), dessen Thermosonde mindestens 1 cm tief in das Rektum eingeführt wurde, gemessen. Jedes Tier wurde einmal vor dem Versuch, einmal direkt nach Ende der Narkose und darauf folgend alle 5 Minuten gemessen. Versuchszeit war 10 bis 12.00 Uhr vormittags, die Umgebungstemperatur betrug 22°C. Die individuelle Temperaturerniedrigung galt als Maß für die pharmakologische Wirksamkeit.

Nociception:

Zur Meßung der Nociception wurde jedes Tier vor der Injektion einzeln auf eine heiße Kupferplatte gesetzt, deren Temperatur konstant auf 57°C gehalten wurde (hot-plate-Test nach Eddy und Leimbach 1953). Mit einer Stopuhr wurde die Zeit zwischen dem Einsetzen des Tieres bis zu den ersten Schmerzreaktionen gemessen. Als Schmerzreaktion galt Pfotenlecken oder Hochspringen mit allen 4 Extremitäten.

Genau 15 Minuten nach der Injektion wurde der hot-plate-Test wiederholt. Die Verlängerung der individuellen Reaktionszeit diente als Maß für die verminderte Nociception. Die Versuchszeit war 19.00 - 20.00 Uhr, die Umgebungstemperatur wieder 22°C.

Motilität:

Die Meßung der Motilität erfolgte in der Dämmerung, ca 19.00 - 20.00 Uhr, der Zeit physiologisch hoher Aktivität der Tiere. Ca 10 Minuten nach der Injektion wurden jeweils 5 Tiere in einen kleinen Käfig (22 x 9 x 15,5 cm) gesetzt, der mit feiner Spreu ausgelegt und durch einen Strich in zwei gleiche Hälften unterteilt war. Zwischen der zehnten und der zwanzigsten Minute nach der Injektion wurde die Zahl der Überschreitungen der Mittellinie gezählt. Der in der Abb. 5 eingetragene Wert ist die Gesamtzahl aller Überschreitungen geteilt durch die Zahl der Tiere (= 5) sowie durch die Beobachtungszeit in Minuten (= 10).

Katalepsie:

Zur Meßung der Katalepsie wurde jedes Tier 20 Minuten p. i. einzeln so auf eine Stufe von 3 1/2 cm Höhe gestellt, daß die Vorderpfoten auf der Stufe lagen, die Hinterpfoten auf dem Tisch standen. Gemessen wurde die Zeit, bis das Tier entweder mit allen Pfoten auf der Stufe oder auf dem Tisch stand. Die Versuchszeit war wieder 19.00 bis 20.00 Uhr, Umgebungstemperatur wieder $22^{o}C$.

Prolactinserumspiegel:

Zur Meßung des Prolactinserumspiegels nach 6 - OH - THN bei männlichen Ratten bekamen die Tiere 0,72 µmol, 1,44 µmol, 2,88 µmol und 5,77 µmol der Testsubstanz pro kg Körpergewicht intraperitoneal injiziert. Genau 90 Minuten später wurden die Tiere decapitiert und das Blut gewonnen. Nach Gerinnung des Blutes im Kühlraum wurde 2 Stunden später bei $4^{o}C$ in einer Ultrazentrifuge mit 8000 g 15 Minuten lang zentrifugiert, danach wurde das Serum abpipettiert. Bis zur endgültigen Bestimmung wurde das Serum tiefgefroren.

Der Test wurde zum Vergleich auch mit THN und 6 - MeO - THN in gleicher Dosierung sowie mit 50 mg Sulpi rid pro kg KG (= 7 µmol/kg Körpergewicht) durchgeführt.

Die Prolactinkonzentration wurde mit einem spezifischen Radioimmunassay bestimmt, wobei ein hochgereinigtes J^{125} markiertes Prolactin mit einem gegen Rattenprolactin gerichteten spezifischen Antikörper reversibel gekoppelt wird. Der Antikörper war durch Immunisierung von Kaninchen gegen ein hochgereinigtes Hormonpräparat gewonnen worden. Zu den Präzipitaten von J^{125} markiertem Prolactin und spezifischem Antikörper wird das zu prüfende Serum in gleicher Menge zugegeben, wie zur Herstellung einer Vergleichskurve mit bekannten Mengen unmarkierten Prolactins. Dadurch wird das markierte Prolactin von dem unmarkierten aus dem zu prüfenden Serum teilweise verdrängt, so daß das resultierende Präzipitat eine geringere Radioaktivität aufweist als vor Zugabe des Serums. Diese Abnahme der Radioaktivität im Präzipitat ist in einem begrenzten Bereich proportional der zugesetzten Menge des unmarkierten Prolactins aus dem zu prüfenden Serum.

Bei dem nicht an Antikörper gebundenen Prolactin nimmt dabei die Radioaktivität proportional der Menge des unmarkierten Prolactins aus dem Testserum zu. Die genaue Bestimmung der Prolactinkonzentration erfolgt durch den Vergleich mit einer Radioimmunologischen Standardkurve (Abb. 2, Seite 41), die durch bekannte eingewogene Mengen unmarkierten Prolactins hergestellt wird.

Bei der hier angewandten "Double Antibody Method" wird die Trennung des Isotopenindikators vom Antigen-Antikörperkomplex durch den Einsatz eines zweiten Antikörpers, der gegen den ersten Antikörper gerichtet ist, möglich.

Zur Prolactinbestimmung wurden folgende Reagenzien verwandt:

1) Standard NIAMD RP - 1 (1000 ng/100 µl) als hochgereinigtes Standardprolactin vom National Institut of Arthritis and Metabolic Diseases (NIAMD).
2) NIAMD Rat Prolactin J 1 als radioaktiv markiertes Rattenprolactin
3) NIAMD Anti Rat Prolactin S 1 als präzipitierter Antikörper
4) Anti - Rabbit Precipitating Serum donkey for RIA (Firma Wellcome) als gegen Antirattenprolactin gerichteten Antikörper
5) Human Serum Albumin - Phosphat Buffer Saline (HSA - PBS) als 1 % Lösungsmittel.

Radioimmunologische Bestimmung von Prolactin:

Als erster Schritt wurde das NIAMD - Rat - Prolactin - 1 (1000 ng / 100 µl) so mit 1 % HSA - PBS verdünnt, daß der Standardkurvenbereich von 250 pg bis 50 ng/400 µl reichte.

Anschließend wurde das Serum langsam im Kühlschrank aufgetaut, 100 bzw. 200 µl des Serums abpipettiert, wobei die Seren weiterhin im Eisbad lagerten. Nach Verdünnung mit 1 % HSA - PBS auf 400 µl wurden 200 µl des NIAMD - Anti - Rat - Prolactin S 1 zugegeben, danach erfolgte die Zugabe des mit radioaktivem Jod markierten Prolactins (J^{125} NIAMD - Rat - Prolactin - J - 1). Nach dem Mischen der Probe erfolgte eine Inkubation der Probe bei $4^{\circ}C$ für 3-5 Tage, anschließend wurden 100 µl Anti - Kaninchen - Gammaglobulin zugesetzt.

Nach nochmaligem Mischen und einer Inkubationszeit von 12 - 14 Stunden im Kühlschrank wurden die Proben 30 Minuten bei 2000 x g zentrifugiert, der Überstand abgegossen und die Röhrchen zum Auslaufen senkrecht auf Fließpapier gestellt. Als letzter Schritt wurden die Impulse des Präzipitates gemessen, das Ergebnis als ng NIAMD - Rat - Prolactin - RP - 1 pro ml Serum an der Vergleichskurve des NIAMD - Rat - Prolactin - RP - 1 Standards abgelesen.

5) Statistische Auswertung

Die statistische Signifikanz der Ergebnisse wurde nach varianzanalytischen Verfahren berechnet. Die Auswertung erfolgte mit Hilfe des Statistikpakets STATPAK, des Tabellenkalkulationsprogramms MULTIPLAN sowie nach Durchführung von Trendtests.(Bortz,1979)

Die angewandten Verfahren sind bei den jeweiligen Ergebnissen aufgeführt.

III. Ergebnisse:

Letalität:
Nach intracisternaler Injektion von 6 - OH - THN starb bis zu einer Dosis von 400 µg / Maus kein Tier. Bei 400 µg / 20 µl ist die Lösungsgrenze erreicht.

Körpertemperatur:
Sowohl die Narkose als auch die untersuchte Substanz führt zu einer Erniedrigung der Körpertemperatur. Der Narkoseeffekt läßt sich durch eine einfach faktorielle Varianzanalyse mit Meßwertwiederholung auf 1%-Niveau bestätigen (Tabelle 1, Temperaturmessung bei Kontrolltieren). Eine Trendanalyse dieser Meßwerte zeigt signifikant einen linearen Trend.

Bei der anschließenden statistischen Aufarbeitung der einzelnen Dosierungen wurde nun der Mittelwert der Kontrolltiere jeweils subtrahiert. Ein Trendtest über die Zeit zeigt den linearen Trend hochsignifikant, von den nonlinearen Trends ist der quadratische Trend auf 1%-Niveau signifikant.
Somit ließen sich sowohl der zeitliche Verlauf als auch die Dosierung simultan analysieren, was durch ein Verfahren nach Geisser & Greenhouse durchgeführt wurde(Bortz,1979).
Die aufgeklärte Varianz beträgt 65%, alle Effekte sind auf 1%-Niveau signifikant. Demnach unterscheidet sich die mittlere Temperaturveränderung zwischen den Dosierungen, und ist der zeitliche Verlauf von der speziellen Dosierung abhängig.
Nunmehr wurden die einzelnen Dosierungen getrennt untersucht. Alle Temperaturveränderungen folgen einem linearen Trend (1%-Niveau), einige Dosierungen (o,05;0,4;0,5;1,0;50,0;100,0)sind zusätzlich mit einem quadratischen Trend überlagert. Nun wurden die über den zeitlichen Ver-

lauf gemittelten Dosismittelwerte einem Scheffetest unterzogen (Tabelle 2).

Die Ergebnisse der verschiedenen Analysen stützen die Hypothese einer dosisabhängigen linearen und nonlinearen Temperaturänderung. Der Kurvenverlauf ist zweigipflig,wobei sich nur die mit 0,5 µg und die mit 100 µg behandelte Gruppe signifikant von der Kontrollgruppe unterscheidet; die mit 0,1 µg behandelte Gruppe differiert signifikant von einigen weiteren Gruppen (Tabelle 2).

Abb. 3 zeigt den Kurvenverlauf der Mittelwerte der einzelnen Konzentrationen 15 Minuten nach Injektion. Mit angegeben ist die Standardabweichung, die zwei von der Kontrollgruppe signifikant unterschiedlichen Werte sind mit einem Stern gekennzeichnet.

Die übrigen Werte (Tabelle 1) wurden aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht in die Abbildung hineingenommen.

Nociception:

Die mit dem hot-plate-Test (Eddy, Lembach 1953) ermittelte Dosis - Wirkungs - Beziehung für die Reaktion auf den Schmerzreiz ist in Abb. 4(Seite 46) dargestellt. Der Kurvenverlauf ist glockenförmig.

Die einzelnen Daten wurden mit einer einfachen Varianzanalyse über die Dosierungen untersucht, zusätzlich wurden die linearen und nonlinearen Trends berechnet. Die Varianzanalyse (Oneway aus dem Programm SPSS) ergab eine signifikante Abweichung der 8 Dosierungen, bei der Untersuchung bezüglich verschiedener Trendkomponenten waren nur nonlineare Trends (quadratisch und quartisch) hochsignifikant, der lineare Trend war nicht signifikant. Der (mit SPSS) erstellte Scheffe-Test zum Vergleich der Mittelwerte der Stufen wurde beim hot-plate-Test erstellt, indem Gruppen von Dosierungen zusammengefaßt wurden,die paarweise unterhalb der kritischen Differenzen liegen.

Die Dosierungsstufen für THN, das im Vergleich mitgetestet wurde, sind in gleicher Weise vari-

anzanalytisch untersucht; auch hier ergaben sich signifikant nur nonlineare Trends, beim Scheffe-Test unterschied sich nur die Dosierung von 30 µg signifikant von den anderen Dosierungen. Einschränkend muß angemerkt werden, daß die Voraussetzung der Varianzhomogenität (Bartlett - Test) nicht gegeben ist.

Motilität:

Die Zahl der Überschreitungen der Mittellinie als Maß für die Motilität wurde durch 6 - OH - THN dosisabhängig vermindert. 10 µg der Versuchssubstanz führten zu einer Verminderung der Motilität im Vergleich zu Kontrolltieren, Dosen über 30 µg steigerten den Effekt nicht mehr. Da es sich bei der Versuchsanordnung um Häufigkeitsauszählungen handelt, bei denen die einzelnen Versuchstiere nicht differenziert worden waren, konnten die bisherigen varianzanalytischen Tests nicht verwandt werden. Es wurde also unter der - theoretischen - Voraussetzung untersucht, daß bezüglich der Anzahl der Überschreitungen der Mittellinie innerhalb jeder Dosierung Gleichverteilung herrscht. Angewandt wurde der CHI - 2 Test (Sachs, 1970).Hiernach wich die Kontrollgruppe von der

Gruppe mit der höchsten Motilität (Frequenz 168) auf dem 10%-Niveau signifikant ab, sodaß für die übrigen Dosierungen zumindest die gleiche Signifikanz gilt.
Zum Vergleich wurde THN und 6 - MeO - THN in einer Dosierung von jeweils 30 µg mitgetestet. Die Motilitätsverringerung beider Gruppen gegenüber der Kontrollgruppe war auf dem 2%-Niveau signifikant. Der Kurververlauf ist in Abb. 5 (Seite 47) dargestellt.

Katalepsie:
6 - OH - THN führt dosisabhängig bei intracisternaler Injektion zu Katalepsie. Wie die Abbildung 6 (Seite 48) zeigt, ist der Kurvenverlauf wieder - wie beim hot-plate-Test - glockenförmig, das Wirkungsmaximum lag zwischen 50 und 100 µg. Ab 200 µg ist der Effekt wieder stark reduziert.

Die Wirkung von 30 µg 6 - OH - THN wurde mit der gleichen Dosis THN und 6 - MeO - THN verglichen; beide Verbindungen zeigten hierbei keine signifikante kataleptische Wirkung.

Bezüglich 6 - OH - THN zeigt die Varianzanalyse eine hochsignifikante Varianz zwischen den Gruppen, bei der Trendanalyse zeigt sich der quadratische und der quartische Trend auf besonders hohem Signifikanzniveau (0,1%). Der Scheffe - Test der Mittelwertsunterschiede grenzt die Dosierungen 50 und 100 µg deutlich von den anderen ab. Einschränkend muß wieder (wie beim hot-plate-Test) auf eine fehlende Varianzhomogenität im Bartlett - Test hingewiesen werden.

Prolactinserumspiegel:

6 - OH - THN führt dosisabhängig innerhalb des untersuchten Bereiches von 1,62 mg/kg Körpergewicht bis 12,93 mg/kg KG zu einem Anstieg des Prolactinspiegels im Serum, gemessen 90 Minuten nach der Injektion, von 22,7 auf 46,7 µg / l. Das zum Vergleich mitgetestete THN führte in gleicher Molarität zu einem höheren Prolactinanstieg im Serum, nämlich von 19,3 µg bei 1,5 mg THN pro kg Körpergewicht auf 72,1 µg/l bei 12 mg/kg KG. Der Verlauf beider Kurven ist linear, wie bei der Messung der Motilität.

Die Varianz zwischen den einzelnen Gruppen, sowohl bei der Testung von 6 - OH - THN als auch bei THN, ist jedoch nicht signifikant, insbesondere beim Scheffe-Test.
Die Injektion von 6 - MeO - THN in gleich hoher Dosierung zeigte 90 Minuten nach Injektion nur einen sehr diskreten, ebenfalls nicht signifikanten Anstieg des Serumprolactins.
Das als Vergleichssubstanz mitgetestete Sulpirid (Dogmatil^{R}) führte in einer Dosierung von 7 µmol pro kg Körpergewicht zu einer Erhöhung des Serumprolactinspiegels auf 249,9 µg Prolactin pro Liter Serum. Der T-Test war hier auf 1%-Niveau signifikant.

Diskussion:

Untersuchungen über das pharmakologische Wirkspektrum des Tetrahydronorharman (THN) haben ergeben, daß sowohl dopaminerge, als auch serotonerge Neurone beeinflußt werden. Zu den als serotonerg geltenden Reaktionen des THN gehören Veränderungen der Thermoregulation, der Nahrungsaufnahme und des darauf folgenden Gewichtsverhaltens sowie der Regulation des Schlaf-Wach-Rhythmus (McGinty und Siegel 1977, Slater et al 1978) sowie Veränderungen der Motilität und Nociception (Coppen et al 1973).

Das stereotype Verhalten, das durch den Dopamin-Agonisten Apomorphin ausgelöst wird (Anden et al 1967, Ernst 1967, Ernst und Smelik 1966, Roos 1969) wird durch THN gehemmt. Ebenso ließ sich das durch Apomorphin induzierte Drehverhalten bei Versuchstieren mit Laesionen der zwischen Substantia nigra und striatum verlaufenden Neuronenbahnen durch THN blockieren. (Kauffmann 1978, Pannier und Rommelspacher 1978).

Auch 6 - MeO - THN zeigte eine antidopaminerge Wirkung im Prolactinausschüttungstest (Fang et al 1978), im Gegensatz zu der bei uns durchgeführten Untersuchung, bei welcher das Serum nach 90 Minuten gewonnen wurde, entnahm Fang das Blut nach 5 Minuten. Die Differenz der Ergebnisse ist wahrscheinlich auf die unterschiedliche Zeitspanne der Blutgewinnung nach der Injektion zurückzuführen.

Nach den vorgelegten Untersuchungen hemmt 6 - OH- THN Motilität, erzeugt Katalepsie und Hypothermie, führt zu einer Prolactinausschüttung und zu einer Verringerung der Nociception.

Im folgenden soll diskutiert werden, inwieweit sich diese Wirkqualitäten auch über eine Stimulierung oder Hemmung serotonerger, bzw. antidopaminerger Mechanismen erklären lassen.

ad 1 Hypothermie

An der Temperaturregelung ist neben Noradrenalin und Acetylcholin auch 5 - HT beteiligt, wobei sich von Tierart zu Tierart bei der Injektion in den Seitenventrikel unterschiedliche Ergebnisse zeigten. Die Injektion in den Seitenventrikel der Maus zeigte sowohl für Noradrenalin als auch für 5 - HT eine Temperaturerniedrigung (Brittaen and Handley 1967), bei Injektion in den Seitenventrikel des Affen fanden sich für Noradrenalin Temperaturerniedrigung, für 5 - HT in geringen Dosen Temperaturerhöhung, in höheren Dosen ebenfalls Erniedrigung (Myers and Sharpe 1967). Auch durch den Serotonin-uptake-Hemmer Fluoxetin ließ sich eine Hypothermie erzeugen (Miliaressis 1976), ebenso auch durch Tryptamin sowie durch verschiedene Tryptaminderivate (Winter 1971, Dooley und Quock 1976).

Die Injektion von Noradrenalin, Dopamin und 5 - HT in die Cisterna magna der Ratte, zeigte für alle drei Substanzen Temperaturerniedrigung, wobei höhere Dosen injiziert werden mußten, um eine der Injektion in den Seitenventrikel der Ratte entsprechende Temperaturerniedrigung zu erzielen (Bruinvels, 1970).

Die intraventrikuläre Injektion von Dopamin führte auch zu einer Hypothermie, die bei gleichzeitiger Gabe eines zentral wirkenden Dopamin-Antagonisten (Pimozid) nicht gemessen wurde (Kruk, 1972). Bei peripherer Gabe ließ sich durch den Dopamin-Agonisten Amphetamin eine Hyperthermie erzeugen (Borbely et al 1974, Weis 1973, Caldwell et al 1974).

6 - OH - THN führte in der Dosierung 0,5 µg und 100 µg zu einer signifikanten Temperaturerniedrigung. Eine - nicht signifikante - Wirkung war schon bei der niedrigsten Dosierung (0,05 µg) festzustellen, die in den folgenden Dosierungsstufen geringer ausgeprägt war. Bei 0,5 µg war bereits der maximale Effekt erreicht, höhere Dosen steigerten den Effekt nicht mehr. Im zeitlichen Verlauf der Kurve ließ sich feststellen, daß die Injektion von 0,5 µg ebenso lange wirksam war, wie die von 100 µg, was darauf zurückzuführen sein könnte, daß 6 - OH - THN nicht in nennenswerter Weise die Bluthirnschranke überwindet.

Somit konnte eine Abnahme der Konzentration im Gehirn nicht durch Umverteilung in andere Körperorgane erfolgen. Ein wahrscheinlich dennoch vorhandener Zeitunterschied konnte bei begrenzter Versuchsdauer nicht gefunden werden.

Die Zweigipfligkeit der Kurve (S. 43) könnte als serotonerger Effekt interpretiert werden, der durch andere Neurotransmitter (z.B. GABA, Dopamin) moduliert wird. Ähnliche Ergebnisse fanden sich auch bei anderen Autoren (Dascombe, et al,1975; Pyörniliä, 1978; Ritzmann, 1975), die jedoch nur wenige Konzentrationen gemessen hatten.

ad 2 Nociception

Zwischen der Aktivität serotonerger Neurone und der Schmerzempfindung besteht eine negative Korrelation. Eine Senkung der 5 - HT Konzentration durch Vorbehandlung mit pCPA löst eine verstärkte Schmerzempfindung aus; ein Effekt der in ähnlicher Weise auch nach Laesionen im Bereich der Raphé-Kerne sowie im Bereich der Tractus prosencephali auftritt (Tenen 1968). Die Verstärkung der Schmerzempfindung durch pCPA läßt sich durch die Injektion von 75 mg/kg Körpergewicht 5 -HTP wieder aufheben, wobei die Konzentration von 5 - HT die der unbehandelten Kontrolltiere wieder erreicht hat (Tenen 1967, Lints & Harvey 1969, Harvey & Lints 1971, Yunger und Harvey 1973, Harvey et al 1974). Nach Gabe von THN zeigt sich eine dosisabhängige Verminderung der Nociception, die sich durch den Serotonin-Antagonisten WA 335 BS aufheben ließ (Rommelspacher et al 1977).

Die intracisternale Injektion von 6 - OH - THN und von THN führte in der vorliegenden Arbeit zu einer glockenförmigen Dosiswirkungsbeziehung der Nociception, wobei der Effekt als primär serotonerg, in höheren Dosierungen als antidopaminerg interpretiert werden kann.

Die intraperitoneale Injektion von THN (Rommelspacher et al 1977) führte zu einer linearen Dosiswirkungskurve. Der Unterschied in den Ergebnissen könnte pharmakokinetisch sein, da die intracisternale Applikationsform unterschiedliche Dosierungen evtl. leichter Konzentrationsunterschiede der Versuchssubstanz im Gehirn erreicht, als es durch intraperitoneale Gabe möglich ist. Zumindest muß dies für eine nicht hundertprozentig die Bluthirnschranke überwindende Substanz angenommen werden. Es scheint deshalb durch die intracisternale Applikationsform besser möglich zu sein, die Aktivierung mehrerer Neuronengruppen aufzeigen zu können.

ad 3 Motilität

Die Beeinflussung der Motilität durch serotonerge Neurone ist in der Literatur nicht einheitlich dargestellt. Eine Laesion der Raphé-Kerne, also eine Minderung des serotonergen Systems führte zu ausgeprägter Unruhe mit Erhöhung der Motilität (Kostowski et al 1968, Sheard 1969, Brody 1970, Marsden und Curzon 1976). Auch die Gabe von 5-HTP führte zu einer Motilitätserhöhung, pCPA zu einer Erniedrigung (Jakobs 1976).

Bei anderen Untersuchungen konnte kein Zusammenhang zwischen der 5-HT-Konzentration im Gehirn und der Motilität festgestellt werden, so daß die durch Serotonin ausgelöste Motilitätserhöhung der Stimmulierung katecholamininerger Neurone zugeschrieben wurde (Foldes und Costa 1975).

Eine Erhöhung der Serotoninkonzentration durch die Gabe von Fluoxetin, einem Serotonin-uptake-Hemmer, führte zu einer Erhöhung der Motilität, ein Befund der durch Senkung der Serotoninkonzentration durch pCPA vor Behandlung antagonisiert werden konnte (Holman et al 1976). Nach unveröffentlichten Befunden von Rommelspacher könnte der Unterschied der Versuchsergebnisse einer serotonergen Wirkung von Fluoxetin sowie von 6 - OH - THN, das zu einer Verminderung der motorischen Aktivität führt, auf die Tageszeit zurückzuführen sein, zu der die verschiedenen Experimente durchgeführt wurden. THN und Harman, die von ihrer chemischen Struktur und ihrem Wirkungsprofil dem 6 - OH - THN ähnlich sind, lösen während der Aktivitätsperiode bei Ratten eine Dämpfung aus, in einer Zeit physiologischerweise geringerer Motilität, jedoch eine Aktivierung.

Das dopaminerge System beeinflußt die Motilität im Sinne einer Aktivierung. Die direkte Gabe von Dopamin in den Nucleus accumbens führte zu einer Hypermotilität (Costall et al 1972), ebenso der Dopamin-Agonist Apomorphin (Cools et al 1976 a). Die Dopamin-Antagonisten Pimozid und Haloperidol führten zu einer Verringerung der Motilität (Janssen et al 1960, Marsden und Curzon 1976, Pijnenburg et al 1975).

Die in der vorliegenden Arbeit gemessene Verringerung der Motilität durch 6 - OH - THN läßt sich im Vergleich zu den obengenannten Untersuchungen als ein synergistischer Effekt der serotonergen und antidopaminergen Wirkung interpretieren.

ad 4 Katalepsie

Die postsynaptische Blockade von Dopamin-rezeptoren führte dosisabhängig zu einer Katalepsie (Costall et Naylor 1975, Carlsson 1978). Diese kann verstärkt werden durch die Gabe von 5 - HT - uptake - Hemmern, also einer Erhöhung des serotonergen Systems (Carter und Pycock 1977, Waldmeier und Delini Stula 1979), während die kataleptische Wirkung des Haloperidols durch Raphé-Laesion oder pCPA-Vorbehandlung, also einer Dämpfung des serotonergen Systems, vermindert wurde (Kostowski 1975). Im Gegensatz zu diesen Befunden führte THN erst zu einer Katalepsie, wenn die Versuchstiere durch Raphé-Laesion oder pCPA-Gabe vorbehandelt waren (Pannier 1979). 6 - OH - THN führte in der vorliegenden Untersuchung auch ohne Vorbehandlung zu Katalepsie, wobei die Dosiswirkungsbeziehung wieder - wie bei der Nociception - glockenförmig war. Man kann deshalb wiederum davon ausgehen, daß 6 - OH - THN dosisabhängig unterschiedliche Neuronengruppen verschieden stark beeinflußt, wobei im niedrigen Bereich eine rein antidopaminerge Wirkung vorliegt. In höheren Konzentrationen wird der kataleptische Effekt vermutlich durch die serotonerge Wirkung oder durch einen bisher unbekannten Mechanismus antagonisiert.

ad 5 Messung der Prolactinausschüttung

Durch die Blockade der Synthese des Dopamins durch α-p-Tyrosin läßt sich ein schneller Anstieg des Serumprolactinspiegels erzeugen. Dieser Effekt kann durch die Gabe von L-Dopa antagonisiert werden (Donoso et al 1974). Dopamin verhindert nach Injektion in den 3. Ventrikel den Anstieg von Prolactin im Serum nach Oestrogen-Gabe (Caligaris und Taleisunik 1974).

Die intraventrikuläre Injektion von Serotonin führte zu einem Anstieg des Plasmaprolactin (Kamberi et al 1971 b, Porter et al 1971 bis 1972, Caligaris und Taleisunik 1974).

Die Regelung der Prolactinsekretion erfolgt unter dem hemmendenden Einfluß des Dopamins, wobei die Dopaminkonzentration durch andere Transmitter modelliert wird (MacLeod 1976, Solman 1971). Neben Serotonin hemmen TRH, VEP (vasoaktives intestinales Peptid), Neurotensin und Somatostatin die Dopaminfreisetzung. Eine Steigerung der Dopaminsekretion erfolgt unter anderem durch Prolactin selbst, GABA und DKP (Histidylprolendiketopiperazin) (A. Enjalbert 1983, Müller, 1977). Abb. 10,

Seite 51, zeigt schematisch eine Zusammenstellung der verschiedenen modulierenden Faktoren für die Prolactinausschüttung.

Die Prolactinausschüttung nach Gabe von 5 -HT ließ sich nur innerhalb kurzer Zeit nachweisen. So fanden einige Autoren einen erhöhten Plasmaprolactinspiegel 10 Minuten nach der Injektion (Lawson und Gala 1975), der bei anderen Versuchen 30 Minuten nach der Injektion nicht mehr nachweisbar war (Kamberi et al 1971 a, Lu und Mites 1973). Die intraperitoneale Gabe von 5 - HTP, dem Vorläufer des Serotonins, führte ebenfalls zu einem Anstieg des Plasmaprolactins (Lu und Mites 1972, Marchlewkakoy und Kulich 1975, Mueller et al 1976 b). Das ß-Carbolin 6 - MeO- THN führte zu einer kurz andauernden Erhöhung des peripheren Prolactinplasmaspiegels (Fang et al 1978), ähnlich wie der anderer 5 - HT Agonisten (Mites und Clemens 1972, Meltzer et al 1976 und 1977).

Die Dopamin-Antagonisten unterschieden sich von den 5 - HT - Agonisten durch eine verlängerte Ausschüttungszeit (Dickermann et al 1974).

Leider ließ sich aus technischen Gründen im vorliegenden Versuch nicht die Geschwindigkeit der Abklingquote feststellen, sondern nur die Frage nach einer Dosis - Wirkungsbeziehung untersuchen.

Der Kurvenverlauf (Abb. 7 und 8) ist wieder - wie bei der Messung der Motilität - linear. Da die Ergebnisse jedoch nicht signifikant sind, muß mit der Interpretation zurückhaltend verfahren werden.

Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wird das Kondensationsprodukt zwischen Formaldehyd und Serotonin, das 6-OH-THN, auf seine pharmakologische Wirksamkeiten im serotonergen und dopaminergen System untersucht.

Im serotonergen System zeigte 6-OH -THN folgende agonistische Wirkung:

1) Hypothermie
2) Verringerung der Nociception

Im dopaminergen System besitzt 6-OH - THN antagonistisch Wirkungen:

1) 6-OH-THN erzeugt dosisabhängig Katalepsie
2) Verringerung der Motilität
3) Erhöhung des Serumprolactinspiegels
   (nicht signifikant)

Der Kurvenverlauf bei der Messung der Nociception sowie bei der Messung der Katalepsie ist glockenförmig, sodaß dies als Hinweis auf die gleichzeitige Wirkung auf verschiedene Neuronengruppen gelten kann.

Signifikante Werte wurden beim Hypothermieversuch bei 0,5 µg und 100 µg gemessen, bei Messung der Katalepsie waren die Dosierungen 50 µg und 100 µg deutlich signifikant unterschiedlich, beim hot-plate-Test nur die Dosierung von 30 µg.
Bei der Messung des Serumprolactinspiegels waren keine signifikanten Differenzen zur Kontrollgruppe meßbar.

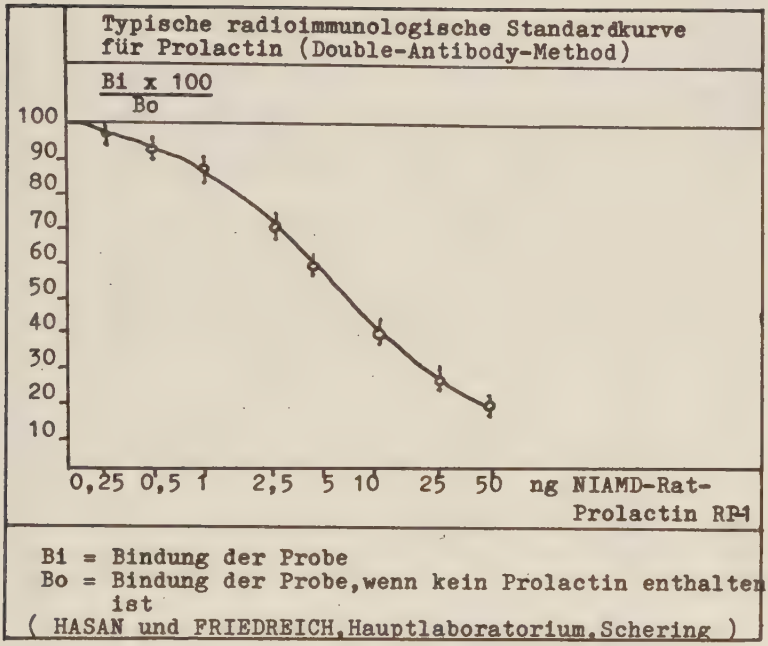

Abb. 2

radioimmunologische Standardkurve für Prolactin

Min	Körpertemperaturdifferenz zur Ausgangstemperatur $\bar{x}$ + SEM n = 7 pro Konzentration									
	Kontrolle	0,05 µg	0,1	0,2	0,3	0,5	1,0	10	50	100 µg 6-OH-THN
5	-0,78 ±0,25	-0,24 ±0,22	+0,18 ±0,20	-0,5 ±0,21	-0,64 ±0,15	-1,69 ±0,28	-1,42 ±0,32	-1,5 ±0,13	-2,04 ±0,21	-2,23 ±0,45
10	-0,48 ±0,23	-1,12 ±0,32	+0,43 ±0,26	-0,6 ±0,18	-1,34 ±0,22	-2,45 ±0,31	-2,2 ±0,45	-1,94 ±0,33	-2,17 ±0,21	-2,62 ±0,56
15	-0,26 ±0,26	-1,38 ±0,24	+0,04 ±0,3	-0,8 ±0,22	-1,44 ±0,39	-2,7 ±0,31	-1,97 ±0,64	-2,34 ±0,39	-2,14 ±0,25	-2,88 ±0,74
20	-0,15 ±0,26	-1,17 ±0,38			-0,81 ±0,13	-2,72 ±0,86	-1,63 ±0,75	-2,05 ±0,38	-1,92 ±0,28	-2,78 ±0,74
25	-0,10 ±0,23					-2,30 ±0,4	-1,43 ±0,76	-1,82 ±0,37	-1,8 ±0,23	-2,02 ±0,5
30	-0,07 ±0,23					-2,15 ±0,5	-1,43 ±0,7	-1,70 ±0,43	-1,61 ±0,20	-1,88 ±0,47
35	-0,03 ±0,25					-2,14 ±0,46	-1,2 ±0,6	-1,66 ±0,47	-1,45 ±0,16	-1,77 ±0,46
45	-0,00 ±0,25					-2,17 ±0,42	-1,23 ±0,53	-1,46 ±0,45	-1,23 ±0,15	-1,51 ±0,42

Tabelle 1 Temperaturerniedrigung

Die Werte 0,05 µg - 100 µg 6-OH-THN sind um die Temperaturerniedrigung der Kontrolltiere bereits korrigiert.
Die Kontrollen wurden mit Lösungsmittel behandelt.
Sämtliche Werte in °C

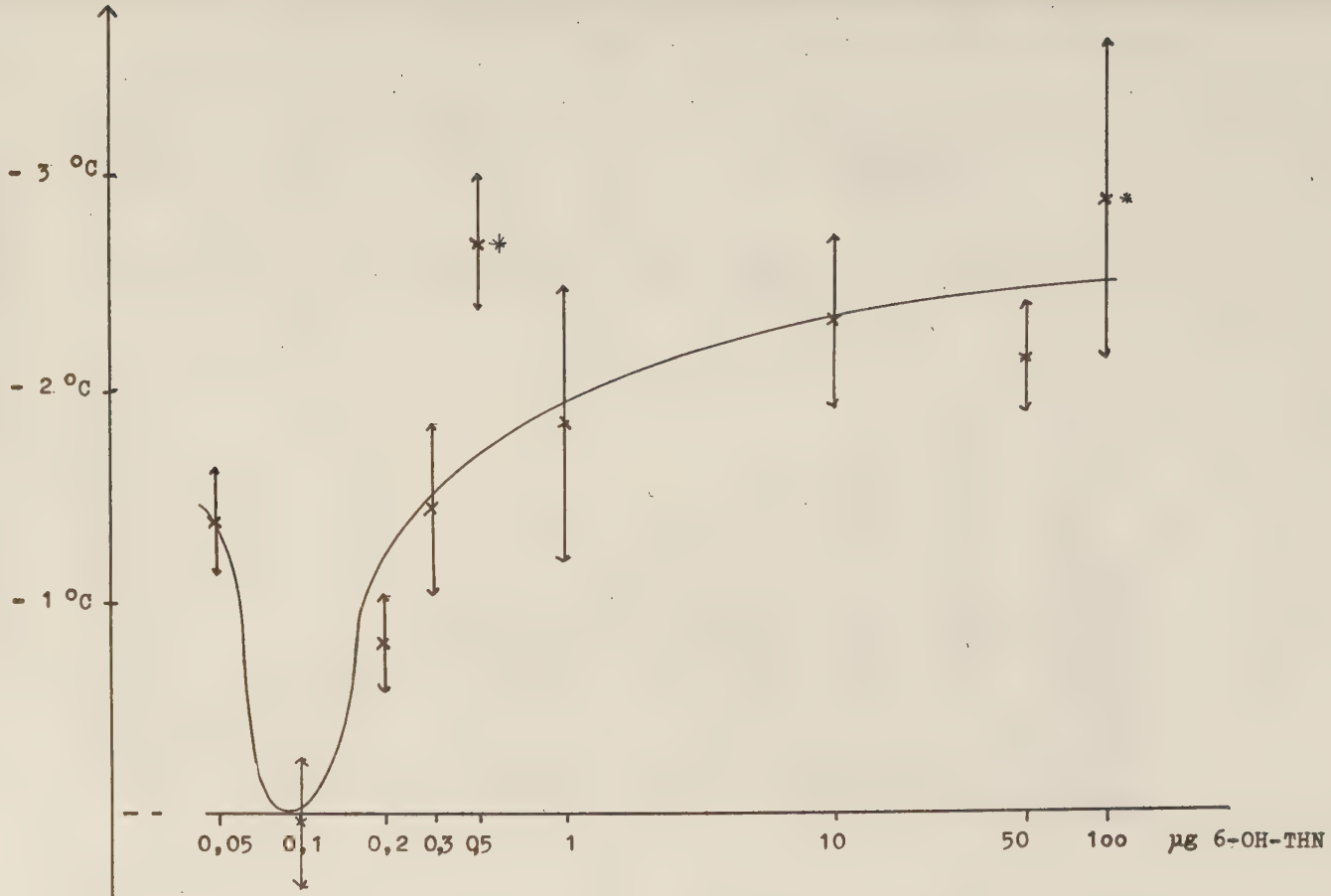

Abb. 3 · Temperaturmessung 15 Minuten nach Injektion
signifikante Werte sind mit * gekennzeichnet

Tabelle 2 Temperaturerniedrigung

Scheff e - Test zur Prüfung der Mittelwertdifferen

	0,05	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	1,0	10,0	50,0	100,0
NaCl	0,97	-0,66	0,6	1,13	1,6	2,06*	1,53	1,77	1,82	2,57**
0,05		-1,63	-0,37	0,16	0,63	1,09	0,56	0,8	0,85	1,6
0,1			1,26	1,79	2,26*	2,72**	2,19**	2,43***	2,48***	3,23***
0,2				0,53	1,0	1,46	0,93	1,17	1,22	1,97*
0,3					0,47	0,92	0,4	0,64	0,69	1,44
0,4						0,46	-0,07	0,17	0,22	0,97
0,5							-0,53	-0,29	-0,24	0,51
1,0								0,24	0,29	1,04
10,0									0,05	0,80
50,0										0,75

DIFFcrit $= \sqrt{2 \cdot (p - 1) \cdot \text{VARfehler} \cdot F(p - 1 : \text{dFfehler} : 100\%\text{-alpha}\%) / n \cdot q}$

p = 11 VARfehler = 2,88 dFfehler = 55

DIFFcrit 99 = 2,36 F(9/55/99) < 2,89*** (1%-Niveau)

DIFFcrit 95 = 2,02 F(9/55/95) < 2,12** (5%-Niveau)

DIFFcrit 90 = 1,85 F(9/55/90) < 1,79* (10%-Niveau)

Dosierungen in µg 6-OH-THN

6-OH-THN (µg)	n	Verlängerung der Reaktionszeit bis zur ersten Schmerzreaktion $\bar{x} \pm$ SEM (Sekunden)
1 µg	9	3,21 ± 0,41 *
10 µg	8	7,8 ± 1,63 *
50 µg	7	13,00 ± 1,49 *
100 µg	11	9,39 ± 1,82 *
200 µg	9	1,12 ± 0,91
THN (µg)		
15 µg	5	3,88 ± 0,85
30 µg	7	11,77 ± 2,19 *
100 µg	5	4,50 ± 1,64
Kontrollen	18	1,58 ± 0,55

Tabelle 3 Nociception im " hot - plate - Test "

signifikante Werte sind mit * gekennzeichnet

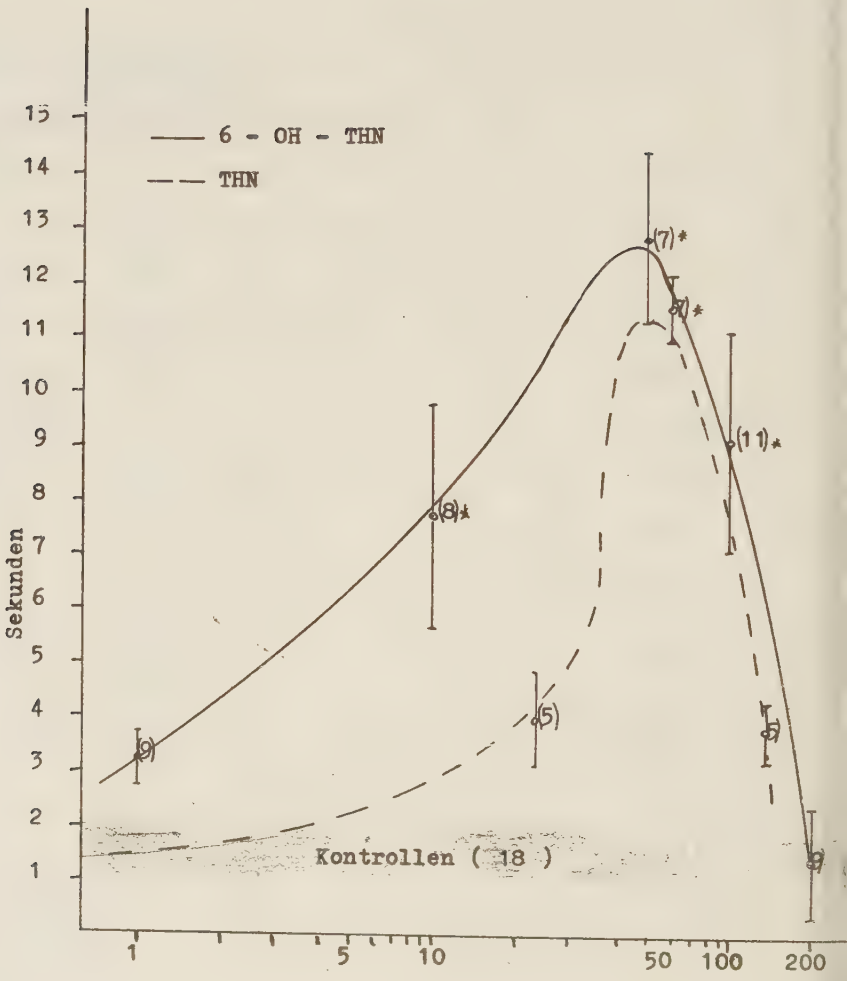

Abb. 4 µg pro Ma

Nociception nach intracisternaler Injektion von 6-OH-THN un

signifikante Werte sind mit * gekennzeichnet

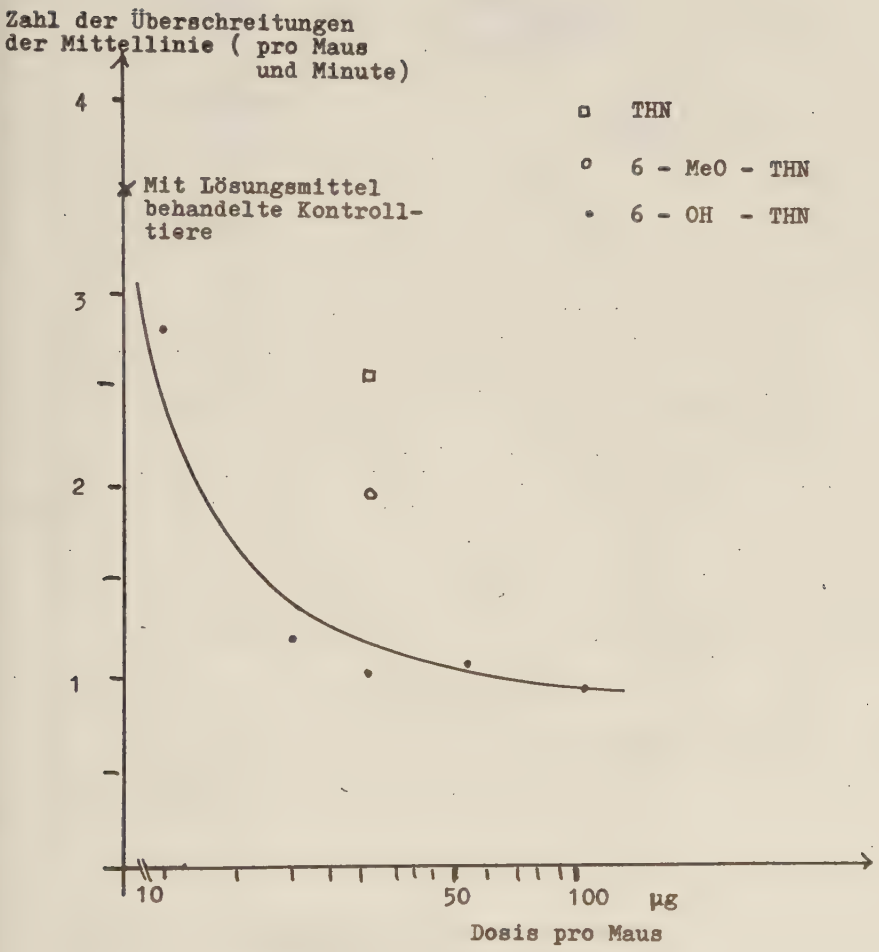

Abb.5 Messung der Motilität

Jeder Punkt entspricht dem Mittelwert von 5 Tieren

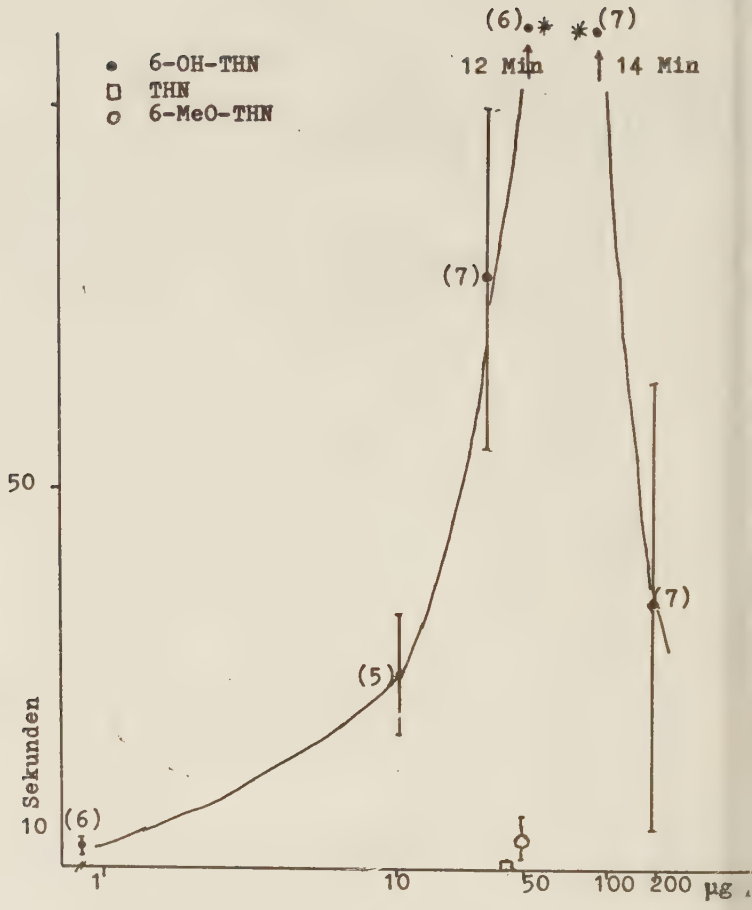

Abb. 6

Messung der Katalepsie nach intracisternaler Injektion von 6-OH-THN

signifikante Werte sind mit * gekennzeichnet

Konzentration	n	Dauer der Katalepsie $\bar{x} \pm$ SEM
Kontrollen	12	0,00 ± 0,00
1 µg 6-OH-THN	6	5,33 sec ± 2,39
10 µg	5	24,00 sec ± 7,48
30 µg	7	72,70 sec ± 30,55
50 µg	6	12,33 min ± 0,76
100 µg	7	14,00 min ± 2,33
200 µg	7	31,86 sec ± 19,20
30 µg MeO - THN	6	6,33 sec ± 3,13
30 µg THN	6	0,00 sec ± 0,00

Tabelle 4 Katalepsie - Test

signifikante Werte sind mit * gekennzeichnet

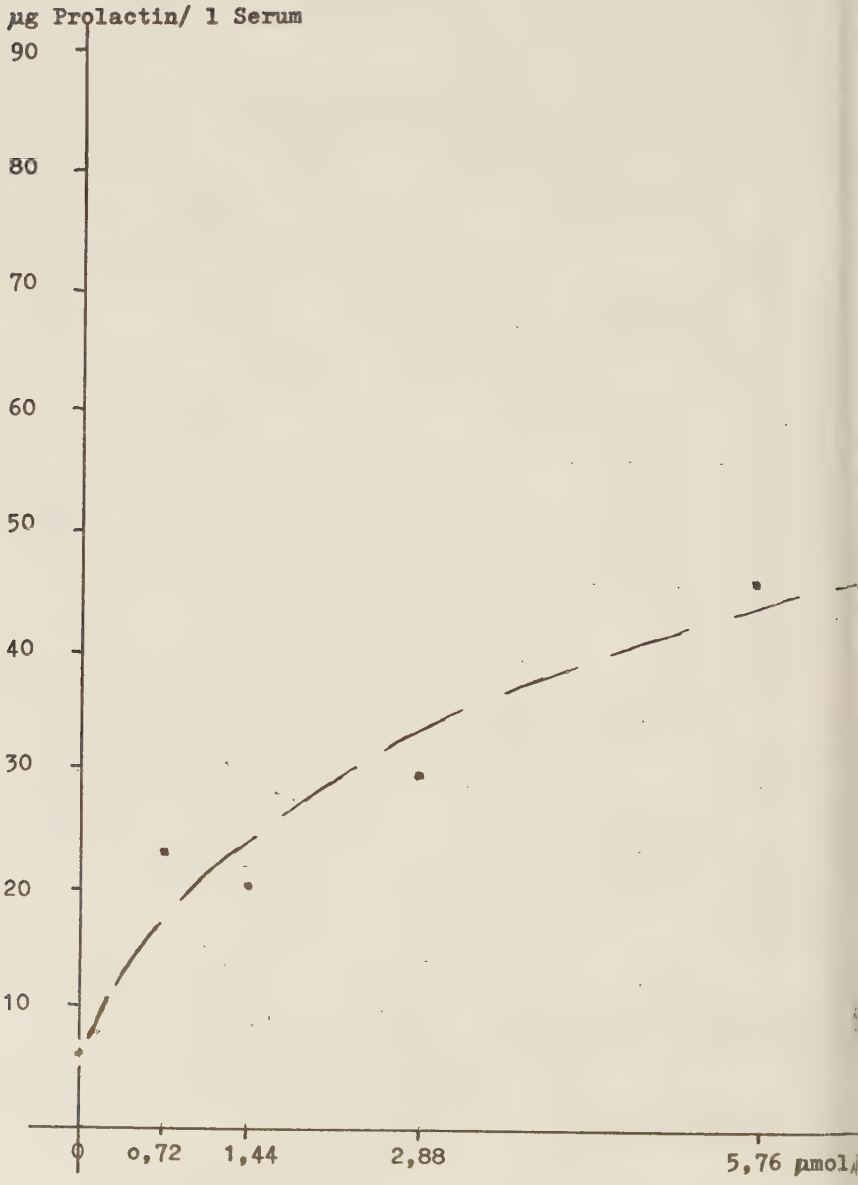

Abb. 7 Prolactinanstieg nach intraperitonealer Injekt
von 6 - OH - THN (90 Min. p.i.)

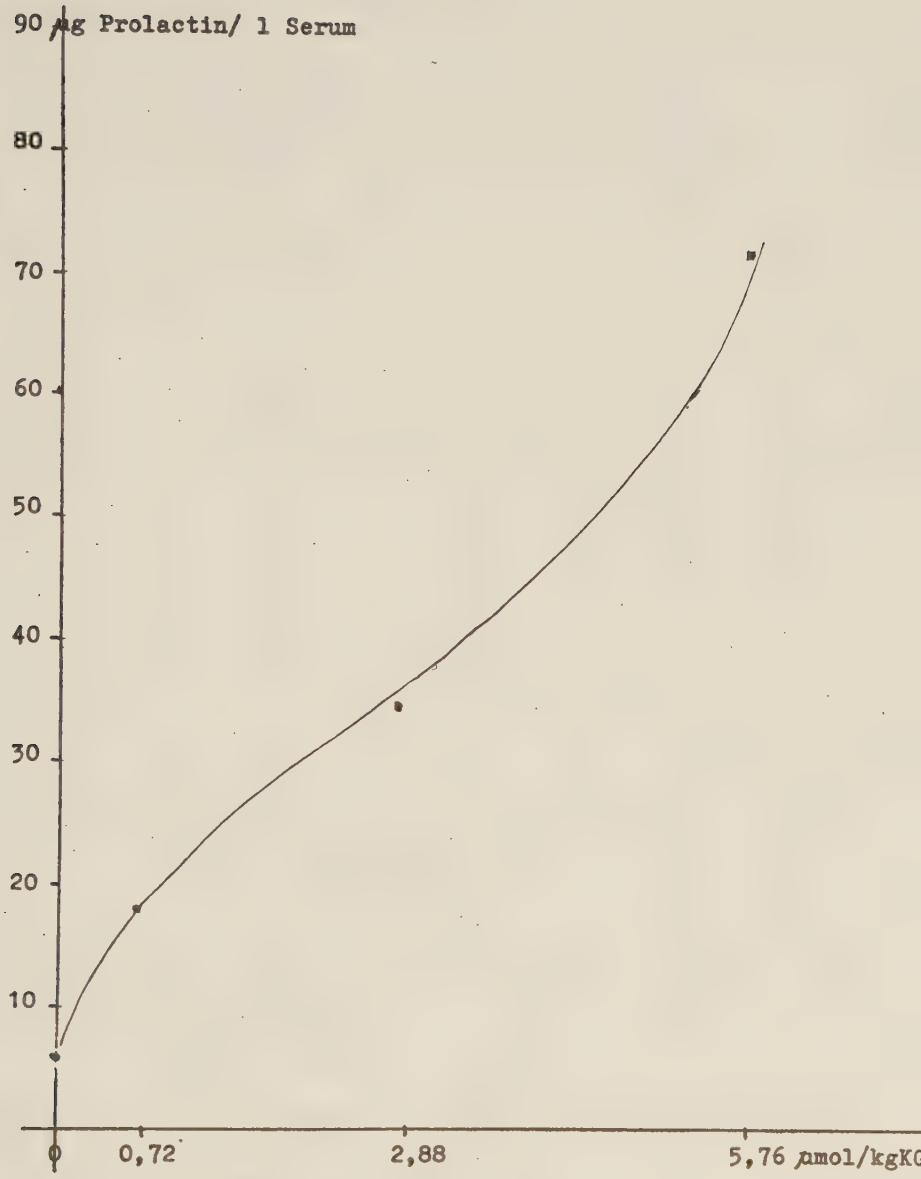

Abb.8 Prolactinanstieg nach intraperitonealer Injektion von THN (90 Min. p.i.)

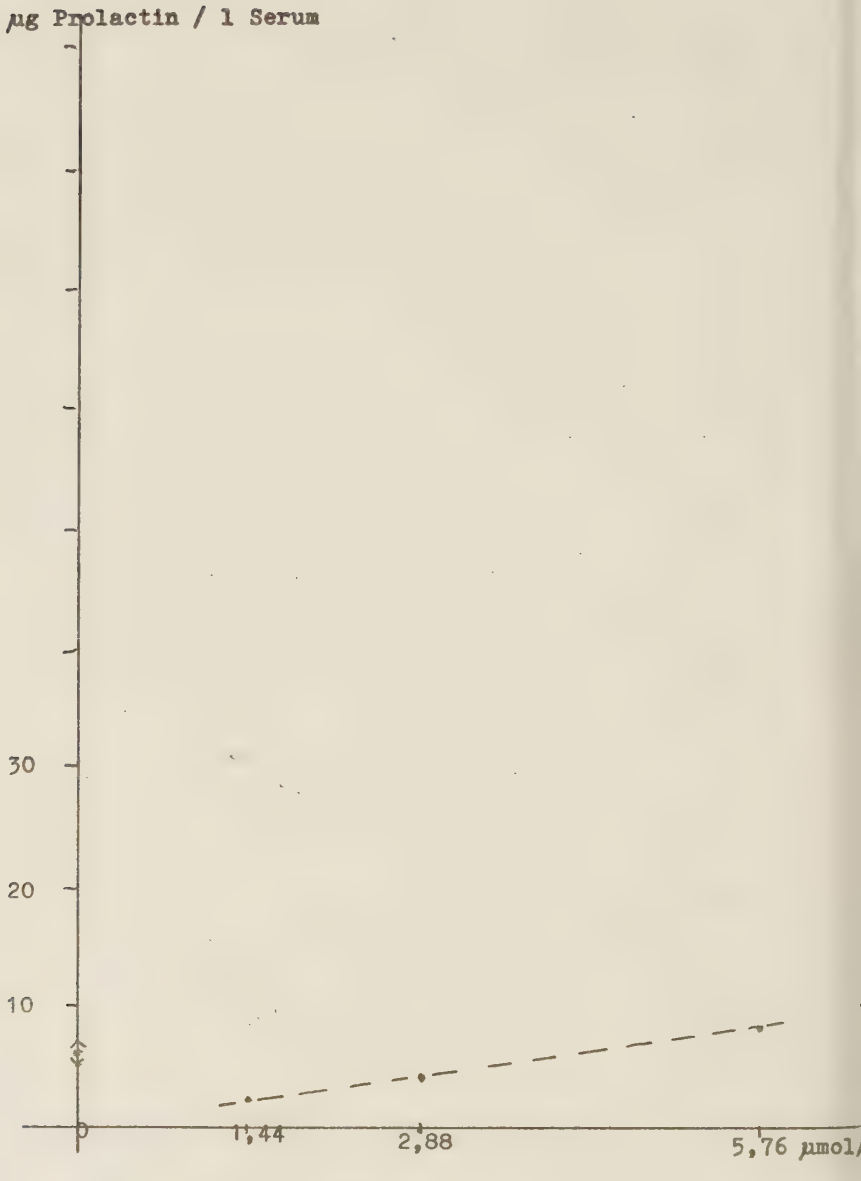

Abb. 9 Prolactinanstieg nach intraperitonealer Injekti
von 6 - MeO - THN (90 Min. p.i.)

Prolactinserumspiegel nach intraperitonealer Injektion (µg Prolactin / l Serum)

Konzentration (mmol/kg KG)	Kontrolle (NaCl)	Sulpirid	6-OH-THN	THN	6-MeO-THN
	11,74 ±7,50 n=5				
0,72			22,74 ±18,26	1938 ±12,45	
1,44			20,06 ±15,40 n=5		2,58 n=5
2,88			28,88 ±21,27 n=5	36,70 ±32,19 n=5	4,28 n=5
5,77			46,78 ±27,47 n=5	72,14 ±72,04 n=5	8,36 n=5
7		249,9 ±105,7 n=5			

BORTZ, J.:

Lehrbuch der Statistik

Springer Verlag Berlin,Heidelberg,NewYork (1979

BRITTAIN, R. T.,HANDLEY, S. L.:

Temperature changes produced by the injection o
catecholamines and 5-hydroxytryptamine into
the cerebral ventricles of the conscious mouse
J. Physiol. Lond. 192, pp 805 - 813 (1967)

BRODY, J. F.:

Behavorial effects of serotonin depletion and o
p - chlorophenyl - alanine in rats.
Psychopharmacologia 17, 14 - 33 (1970)

CALDWELL, J.,SERER, P. S.,TRELINSKI, M.:

On the mechanism of the hyperthermia induced by
amphetamine in the rat.
J. Pharm. Pharmac. 26, 821 (1974)

CALIGARIS, L.,TALEISNIK, S.:

Involvement of neurones containing 5-hydroxy-
tryptamine in the mechanism of prolactin releas
induced by oestrogen.
J.Endocrin.62, pp 25 - 33 (1974)

CARLSSON, A.:

Antipsychotic drugs, neurotransmitters and schizophrenia.

Amer. J. Psychiat. 135, 164 (1978)

CARTER,C. J.,PYCOOK, G.J.:

Possible importance of 5 - hydroxytryptamine in neuroleptic induced catalepsy in rats.

Brit. J. Pharmacol. 60, 267 - 268 (1977)

COOLS, A. R.,HONIG, W. M. M.,PIJNENBURG, A. J. J., vanROSSUM, J. M.:

The nucleus accumbens of rats and dopaminergic mechanisms regulating locomotor behaviour.

Neuroscience Letters 3, 335 - 339 (1976a)

COPPEN, A.,ECCLESTON, E. G.,PEET, M.:

Total and free tryptophan concentration in the plasma of depressive patients.

Lancet 2,60 - 63 (1973)

COSTALL, B., NAYLOR, R. J.:

Serotonergic involvement with the stereotypy catalepsy induced by morphine-like agents in the rat.

J.Pharm. Pharmacol. 27, 67 - 69 (1975)

COSTALL, B.,NAYLOR, R.J.,OLLEY, J.E.:
Catalepsy and circling behaviour after intracer
bral injections of neuroleptic, cholinergic and
anticholinergic agents into the caudate putamen
globus pallidus and substantia nigra of rat bra
Neuropharmacology 11 , 645 - 663 (1972)

DASCOMBE, M.J.,MILTON, A.S.:
The effects of cyclic adenosine 3',5'monophosph
and other adenine nucleotides on body temperatu
J.Physiol.London, 250, 143 - 160 (1975)

DICKERMANN, S.,KLEDZIK, G.,GELATO, M.,CHEN, H.J.,
MITES, J.:
Effects of haloperidol on serum and pituitary
prolactin, LH and FSH and hypothalamic PIF
and LRF
Neuroendocrinology 15, 10 - 20 (1974)

DONOSO, A.O.,BANZAN,A. M.,BARCAGLIONI, J.C.:
Further evidence on the direct action of
L-Dopa on prolactin release.
Neuroendocrinology 15, 236 - 239 (1974)

DOOLEY, D. J.,QUOCK, R. M.:
Tryptamine and 5-OH-tryptamine hypothermia in mice.
J.Pharm.Pharmacol. 28, 775 - 776 (1976)

EDDY, N. B.,LEIMBACH, D.:
Synthetic analgesics II. Dithenylbutanol and dithenylbutylamines.
J.Pharmacol.exp.Ther. 107, pp 385 - 393 (1953)

ENJALBERT, A.:
Die Regulation der Prolactinsekretion
Tempo Medical 5 , pp 42 - 46 (1983)

ERNST, A. M.:
Mode of action of apomorphine and dexamphetamine on gnawing compulsion in rats.
Psychopharmacologia 10, 316 - 323 (1967)

ERNST, A. M.,SMELIK, P. G.:
Site of action of dopamine and apomorphine on compulsive gnawing behaviour in rats.
Experienta (Basel) 22, 837 - 838 (1966)

FANG, V. S.,HO, B. T.,MELTZER, H. Y.:
Effects of 6-Methoxy-Tetrahydro-ß-Carboline on serum prolactin levels of male rats.
Comunications in psychopharmacol.Vol.2 pp59-63 (

FOLDES, A.,COSTA, E.:
Relationship of brain monoamine and locomotor activity in rats.
Biochem.Pharmacol. 24, 1617 - 1621 (1975)

HARVEY, J. A.,LINTS, C. E.:
Lesions in the medial forebrain bundle: Relationships between pain sensitivity and telencephalic content of serotonin.
J.Comp.Phsiol.Psychol. 74, 28 - 36 (1971)

HARVEY, J. A.,SCHLOSSBERG, A. J.,YOUNGER, L. M.:
Effect of p - CPA and brain lesions on pain sensitivity and morphine analgesia in the rat.
In: C.E.COSTA,P.GREENGARD (Eds.):
"Advances in Biochemical Psychopharmacology"
Vol.10:"Serotonin: New Vistas,Histochemistry and Pharmacology"
pp 233 - 241 Raven Press, New York (1974)

HOLMAN, R. B.,SEAGRAVES, E.,ELLIOTT, G.R.,BARCHAS, J.D.:
Stereotyped hyperactivity in rats treated with tranylcypromine and specific inhibitors of 5-HT-uptake.
Behavioral Biol. 16, 507 - 514 (1976)

HONECKER, H.,ROMMELSPACHER, H.:
Tetrahydronorharmane (Tetrahydro-ß-carboline), a physiol ogically occurring compound of indole metabolism
Naunyn-Schmiedeberg's Arch.Pharmacol 305, 135-141(1978)

JACOBS, B. L.:
An animal behavoiur model for studying central serotonergic synapses.
Life sci. 19, 777-786 (1976)

JANSSEN, P. A. J.,NIEMEGGERS, C. J. E.,JAGENEAU, A. H. M.:
Apomorphine antagonism in rats
Arzneim.-Forschung 10, 1003 - 1005 (1960)

KAMBERI, I. A.,MICAL, R. S.,PORTER, J. C.:
Effects of melatonin and serotonin on the release of FSH and prolactin
Endocrinology 88, pp 1288 - 1293 (1971)

KAMBERI, I. A.,MICAL, R. S.,PORTER, J.C.:
Effect of anterior pituitary perfusion and intraventricular injection of catecholamines on prolactin release.
Endocrinology 88, pp 1012 - 1020 (1971)

KAUFFMANN, H.:
Pharmakologische Wirkungen des ß-Carbolins Tetrahydronorharman (THN, Tryptolin).
Inaug.Diss,Med. Fachbereiche,Freie Universität Berlin (1978)

KOSTOWSKI, W.:
Interactions between serotonergic and catecholaminergic systems in the brain.
Pol.J.Pharmacol. 27, 15 - 24 (1975)

KOSTOWSKI, W.,GIALCONE, E.,GARATTINI, S.,VALZELLI, L.
Studies on behavioural and biochemical changes in rats after lesion of midbrain raphé.
Europ.J.Pharmacol. 4, pp 371 - 377 (1968)

KRUK, Z.L.:
The effect of drugs acting in dopamine receptors on the body temperature of the rat.
Life Sci.11, Part I p 845 (1972)

LAWSON, D. M., GALA, R. R.:
The influence of adrenergic, dopaminergic, cholinergic and serotonergic drugs on plasma prolactin levels in ovariectomized, estrogentreated rats.
Endocrinology 90, pp 313 - 318 (1975)

LINTS, C. E., HARVEY, J. A.:
Altered sensitivity to footshock and decreased brain lesions in the rat.
J.Comp.Physiol.Psychol. 67, pp 23 - 31 (1969)

LU, K. H.,MITES, J.:
Effect of L-Dopa on serum prolactin and PIF in intact and hypophysectomized,pituitary-grafted rats.
Endocrinology 91, pp 868 - 872 (1972)

MARSDEN, C. A.,CURZEN, G.:
Studies on the behavioural effects of tryptophan and p-chlorophenylalanine.
Neuropharmacol. 15, pp 165 - 171 (1976)

MARTIN, W. R.,SLOAN, J. W.,CHRISTIAN, S.T.,CLEMENTE, T. H.:
Brain levels of tryptamine
Psychophamacologia 24, pp 331 - 346 (1972)

McGINTY, D. J.,SIEGEL, J. M.:
Neuronal activity pattern during rapid-movement-sleep: relation to waking patterns.
In: DRUCKER - COLIN, R.,McGAUGH, J. L. (Eds.):
"Neurobiology of sleep and memory."
AcademicPress NewYork,S.Francisco,London pp 135-
(1977)

MacLEOD, R. M.:
Regulation of prolactin secretion
in: MARTINI, L.,GANONG, W. F.(Eds):
"Frontiers in Neuroendocrinology", Vol. 4
p. 169 Raven press, New York (1976)

MEITES, J.,CLEMENS, J.:
Hypothalamic control of prolactin secretion
Vitam.Horm. 30, pp 165 - 221 (1972)

MELLER, E.,ROSENGARTEN, H.,FRIEHOFF, A.J.,
STEBBINS, R. D.,SIEBER, R.:
5 - Methyltetrahydrofolicacid is not a methyl do
for biogenic amines; enzymatic formation of
formaldehyde.
Sciene 187, pp 171 - 173 (1975)

MILIARESSIS, E.,JACOBOWITZ, D.:
Hyperthermia following self-stimulation of the median raphé in the rat.
Pharmacol.Biochem.Behav. 4, pp 477 - 479 (1976)

MÜLLER, E. E.,NISTICO, G., SCAPAGNINI, U.:
Neurotransmitters and anterior Pituitary Function
Academic Press NewYork, pp 278 - 291 (1977)

ORDONEZ, L. A., CARABALLO, F.:
Methylene reductase - responsible for in vitro formation of formaldehyde from 5 - methyltetrahydrofolicacid.
Psychopharmacol.Comm. 1, pp 253 - 260 (1975)

PANNIER, L.,ROMMELSPACHER, H.:
Mutual impact of dopaminergic and serotonergic neurones in the CNS assessed by the effects of tetrahydronorharmane (THN), a serotonin-like agent.
11. CINP Congress, Vienna, Abstract 34 (1978)

PEARSON, A. G. M.,TURNER, A. J.:
Folate-dependent 1-carbon transfer to biogenic amines mediated by methylenetetrahydrofolate reductase.
Nature 258, pp 173 - 174 (1975)

PIJNENBURG, A.J.J.,HONIG,W.M.M.,vanROSSUM,J.M.:
Inhibition of d-amphetamine induced locomotor activity by injection of haloperidol into the nucleus accumbens of the rat.
Psychopharmacologia 41, 87 - 95 (1975)

PYÖRNILÄ,A.,HISSA,R.:
Opposing temperature responses to intrahypothalamic injections of 5-hydroxytryptamine in the pigeon exposed to cold
Experienta 35 ,59 - 60 (1979)

RITZMANN,R.F.,TABAKOFF,B.:
Is serotonin ore are its metabolites responsible for inducing hypothermia?
Experienta 32 ,334 - 336 (1976)

ROMMELSPACHER,H.,KAUFFMANN,H.,HEYCK-COHNITZ,C.,COPER,H
Pharmacological properties of tetrahydronorharman
Naunyn-Schmiedeberg'sArch.Pharmacol.298,83-91(197

ROMMELSPACHER,H.,HONECKER,H.,BARBEY,M.,MEINKE,B.:
6-hydroxy-tetrahydronorharmane(6-hydroxy-tetrahy
ß-carboline), a new active metabolite of indolalcylamines in man and rat.
Naunyn-Schmiedeberg'sArch.Pharmacol. (1979)

SACHS, L.:

Statistische Methoden

Springer Verlag Berlin,Heidelberg,NewYork,pp 60f (1970)

SLATER, J. H., JONES, G. T., MOORE, R. A.:

Inhibition of REM Sleep by Fluxetine, a specific inhibitor of Serotonin uptake.

Neuropharmacology 17, p 383 (1978)

SHEARD, M. H.:

The effect of p-chlorophenylalanine in rats: relation to brain serotonin and 5-hydroxyindole acetic acid.

Brain Res. 15, 524 - 528 (1969)

SULMAN, F. G.:

Hypothalamic control of prolactin secretion

Springer Verlag Berlin,Heidelberg,New York (1971)

TENEN, S. S.:

The effects of p-chlorophenylalanine, a serotonin depletor, on avoidance aquisition pain sensitivity and related behavior in rat.

Psychopharmacologia 10, pp 204 - 219 (1967)

TENEN, S. S.:

Antagonism of the analgesic effect of morphine and other drugs by p-chlorophenylalanine, a serotonin depletor.

Psychopharmacologia(Berl.)12, pp 278-285 (1968)

VEJDELEK, Z.,TRCKA, V., PEORIVA, M.:

Synthetic experiments in the group of hypertensiv alkaloids.XXI.Chemistry of 1,2,3,4-tetrahydronorharmane-1-carboxylic acid and derivates

J.med.Pharm.Chem. 3, 427 - 440 (1961)

WALDMEIER, P. C.,DELINI-STULA, A. A.:

Serotonin - dopamine interactions in the nigrostriatal system.

Eur.J.Pharmacol. 55, 363 - 373 (1979)

WEIS, J.:

On the hyperthermic response to d-amphetamine in the decapitated rat

Life Sci. 13, p 475 (1973)

WESTERN, O. C.,OZBURN, E. E.:

Methanol and formaldehyde in normal body tissue and fluids.

U.S.Naval Med.Bull. 49, pp 574 - 575 (1949)

WINTER, J. C.:

Interaction of serotonin antagonists with harmaline - induced changes in operant behavior and body temperature in the rat.

Arch. int.pharmacodyn.Ther. 191,pp 120-132 (1971)

YUNGER, L. M.,HARVEY, J. A.:

Behavioural effects of L-5-hydroxytryptophan after destruction of ascending serotonergic pathways in the rats:
the role of catecholaminergic neurons.

J.Pharmacol.exp.Ther. 196,pp 307 - 317 (1976)

Herrn Professor Dr. Helmut Coper danke ich für seine Hilfe bei der Erstellung dieser Arbeit sowie für seine Geduld, auch eine längere Arbeitspause zu überbrücken.

Herrn Priv.-Doz. Dr. Hans Rommelspacher danke ich für die freundliche Betreuung und vielfältige praktische Hilfe.

Lebenslauf

Am 11. Okt. 1953 wurde ich als Sohn von Dr. med Elmar Meinke und seiner Ehefrau Dr. Christel Meinke, geb Moll in Berlin geboren.

Nach Besuch mehrerer Schulen in Berlin bestand ich am 12.12.1973 an der Walther-Rathenau-Oberschule das Abitur.

Seit dem Sommersemester 1974 studierte ich an der Freien Universität Berlin Medizin und bestand hier im Mai 1980 das Staatsexamen.

Vom 9.6.1980 bis 31.7.1981 war ich als Assistenzarzt am DRK-Krankenhaus Nansen (Geriatrie) beschäftigt.

Vom 5.10.81 bis zum 31.1.83 arbeitete ich auf der chir. Abt. des Städt. Krankenhauses Landau / Pfalz.

Am 1. 2. 1983 wechselte ich auf die Innere Abt. des Städt. Krankenhaus in Landau.

Mit der Erstellung der vorliegenden Dissertation bin ich seit 1978 unter der Anleitung von Professor Dr. Coper und Priv.-Doz. Dr. Rommelspacher im Institut für Neuro-psychopharmakologie der Freien Universität Berlin beschäftigt.